

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①2 Offenlegungsschrift
①1 DE 3824961 A1

⑤ Int. Cl. 5:
C07 F 9/30

②1 Aktenzeichen: P 38 24 961.8
②2 Anmeldetag: 22. 7. 88
④3 Offenlegungstag: 25. 1. 90

Behördeneigentum

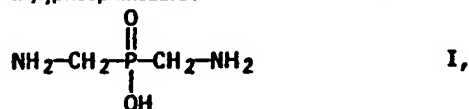
DE 3824961 A1

⑦1 Anmelder:
BASF AG, 6700 Ludwigshafen, DE

⑦2 Erfinder:
Kober, Reiner, Dr., 6700 Ludwigshafen, DE; Seele,
Rainer, Dr., 6701 Fußgönheim, DE; Stiglich,
Wolfgang, Prof. Dr.; Schrader, Thomas, 5300 Bonn,
DE

⑤4 Verfahren zur Herstellung von Bis(aminomethyl)-phosphinsäure oder deren sauren oder basischen Salzen

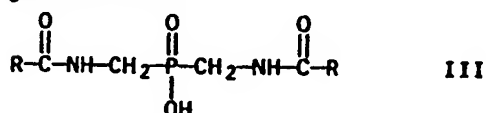
Verfahren zur Herstellung von Bis(aminomethyl)phosphinsäure I



oder ihrer sauren oder basischen Salze, indem man ein N-Hydroxymethylcarbonsäureamid der allgemeinen Formel II



In der R einen unsubstituierten oder substituierten Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Arylrest darstellt, mit einer dreiwertigen Phosphorhalogenverbindung ggf. in Gegenwart eines Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumbromids oder -iodids zu Bis(aminomethyl)phosphinsäurederivaten der allgemeinen Formel III

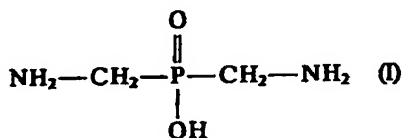


umsetzt und diese durch hydrolytische Abspaltung der Acylreste in die Bis(aminomethyl)phosphinsäure in Form ihrer sauren oder basischen Salze überführt und ggf. die freie Säure I daraus freisetzt.

DE 3824961 A1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Bis(aminomethyl)phosphinsäure I



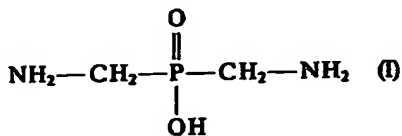
oder ihrer sauren oder basischen Salze.

Bis(aminomethyl)phosphinsäure ist aus der DE-OS 28 05 074 als pflanzenwachstumsregulierende, vor allem das Pflanzenwachstum hemmende Verbindung bekannt. Das dort beschriebene Herstellungsverfahren beinhaltet die folgenden 5 Stufen:

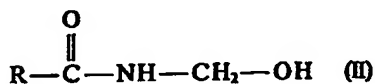
1. Synthese von Bis(hydroxymethyl) phosphinsäure
2. Synthese von Bis(chlormethyl)phosphinsäure-chlorid mit anschließender Verseifung zu
3. Bis(chlormethyl)phosphinsäure
4. Synthese von Bis(benzylaminomethyl)phosphinsäure bzw. alternativ Bis(tert. butylaminomethyl)-phosphinsäure Hydrochlorid und
5. hydrogenolytische oder saure Spaltung zur gewünschten Bis(aminomethyl)phosphinsäure der Formel I

Dieses Verfahren ist technisch aufwendig und insbesondere durch die Vielzahl der Synthesestufen nachteilig. Der Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein einfach durchführbares Verfahren zur Herstellung von Bis(aminomethyl)phosphinsäure oder deren Salze zu finden.

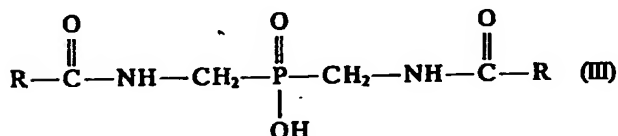
Demgemäß wurde ein Verfahren zur Herstellung von Bis(aminomethyl) phosphinsäure I



oder ihrer sauren oder basischen Salze gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein N-Hydroxymethyl-carbonsäureamid der allgemeinen Formel II



in der R einen unsubstituierten oder substituierten Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl- oder Arylrest darstellt, mit einer dreiwertigen Phosphorhalogenverbindung ggf. in Gegenwart eines Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumbromids oder -iodids zu Bis(aminomethyl)phosphinsäurederivaten der allgemeinen Formel III



umsetzt und diese durch hydrolytische Abspaltung der Acylreste in die Bis(aminomethyl)phosphinsäure in Form ihrer sauren oder basischen Salze überführt und ggf. die freie Säure I daraus freisetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Herstellung von N-Acyl-geschützter Bis(aminomethyl)phosphinsäure in einem Syntheseschritt in guter Ausbeute, ausgehend von N-Hydroxymethyl-carbonsäureamiden die durch Umsetzung von Säureamiden mit Formaldehyd einfach und in hohen Ausbeuten zugänglich sind.

Die Wahl der Säureamide II ist nicht besonders kritisch. So kann der Rest R einen ggf. inerte Substituenten tragenden Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl oder Arylrest bedeuten. Beispielsweise seien C₁-C₆-Alkylreste wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl; C₃-C₆-Cycloalkylreste wie Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclooctyl; C₇-C₁₂-Aralkylreste, wie Benzyl oder Phenylethyl, Arylreste wie Phenyl oder Naphthyl sowie Hetarylreste wie Imidazolyl, Pyridyl usw. aufgeführt. Die genannten Reste können unter den Reaktionsbedingungen inerte Substituenten wie Halogenide, z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Jod, C₁-C₆-Alkylreste wie z.B. Methyl, Ethyl oder Isopropyl, C₁-C₆-Alkoxyreste wie Methoxy, Ethoxy oder Isopropoxy oder C₁-C₆-Halogenalkylreste wie Trifluormethyl, Chlormethyl oder Brommethyl tragen. Vorzugsweise wird man billige und aus dem Reak-

tionsgemisch leicht abtrennbare Säureamide II verwenden wie beispielsweise N-Hydroxymethylbenzamid.

Als Phosphorhalogenverbindung kommen Phosphortrichlorid, Phosphortribromid oder Phosphortriiodid in Betracht, bevorzugt ist Phosphortribromid. Insbesondere ausgehend von Phosphortrichlorid ist es vorteilhaft, die Umsetzung in Gegenwart einer salzartigen Brom- oder Jodverbindung, wie Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumbromid oder -iodid, z.B. Kalium- oder Ammoniumbromid durchzuführen. Dabei können katalytische oder stöchiometrische Mengen, z.B. 0,1 bis 1 mol pro Mol Phosphortrihalogenid, verwendet werden.

Die Mengenverhältnisse der Carbonsäureamide II zum Phosphortrihalogenid sind nicht besonders kritisch und liegen im allgemeinen bei 1:3 bis 3:1, vorzugsweise bei 1:1, insbesondere 2:1.

Gegebenenfalls kann zur Verdünnung oder Wärmeableitung ein inertes Lösungsmittel verwendet werden. Die Wahl des Lösungsmittels richtet sich nach der Struktur des eingesetzten Säureamids II. Beispielsweise können aromatische oder halogensubstituierte aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Chlorbenzol; Nitrile wie Acetonitril oder Kohlenwasserstoffe bzw. halogenierte Kohlenwasserstoffe wie n-Hexan, Cyclohexan, Dichlorethan oder Dichlormethan verwendet werden. Im Einzelfall kann auch gänzlich auf eine Verdünnung mit Lösungsmittel verzichtet werden.

Die Reaktionstemperatur kann 0 bis 200°C, vorzugsweise 80 bis 190°C, insbesondere 100 bis 180°C betragen. U.u. kann es vorteilhaft sein, die Umsetzung in 2 Temperaturintervallen durchzuführen, z.B. indem man zunächst die Komponenten bei ca. 0 bis 40°C reagieren läßt und anschließend die Umsetzung durch Temperaturerhöhung auf z.B. ca. 100 bis 150°C vervollständigt.

Die Reaktionsdauer ist ausgesprochen kurz und liegt in Abhängigkeit von der Verdünnung bei ca. 10 bis 200 min. Zur Erhöhung der Raum-Zeit-Ausbeute ist es möglich, die Reaktion unter erhöhtem Druck durchzuführen. Auch im Fall niedrig siedender Lösungsmittel kann erhöhter Druck zur Erreichung höherer Reaktionstemperaturen vorteilhaft sein.

Die direkt anfallenden N-geschützten Bis(aminomethyl)phosphinsäuren III können nach wäßriger Aufarbeitung leicht in an sich bekannter Weise, z.B. durch Filtration, Absaugen oder Extraktion aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden. Die Weiterverarbeitung dieser Schlüsselprodukte erfolgt durch Abspaltung der N-Schutzgruppe in üblicher Weise, z.B. wie in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 11/1, S. 926 ff., beschrieben, mittels saurer oder je nach Schutzgruppe alkalischer Verseifung, wobei die Bis(aminomethyl)phosphinsäure in Form ihrer sauren oder basischen Salze, z.B. in Form ihrer Ammoniumsalze, wie Hydrochloriden, Hydrobromiden oder Sulfaten nach saurer Hydrolyse oder in Form ihrer Phosphinate wie Alkali- oder Erdalkaliphosphinate nach basischer Hydrolyse z.B. in Gegenwart von Kalium-, Natrium- oder Magnesiumhydroxid anfällt.

Aus dem Salz kann die freie Bis(aminomethyl)phosphinsäure gewünschtenfalls in an sich bekannter Weise durch Ansäuern bzw. Zugabe von Base freigesetzt werden oder in ein anderes Salz überführt werden.

Die nachfolgenden Beispiele veranschaulichen das Verfahren.

Beispiel 1

N-Hydroxymethyl-benzamid

335 g 37%ige Formaldehyd-Lösung werden mit 500 g Benzamid und 14 g Kaliumcarbonat in 490 ml Wasser innerhalb von 5 min auf 48°C erwärmt, wobei sich eine klare Lösung einstellt. Man läßt im Eisbad abkühlen und saugt den ausgefallenen Niederschlag ab, der zuletzt mit wenig Wasser nachgewaschen und bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet wird; Ausbeute 485 g an NMR-einheitlichen Material = 77% der Theorie.

Beispiel 2

Bis(N-benzoylaminomethyl)phosphinsäure

125 g (0,46 mol) Phosphortribromid werden mit 140 g (0,927 mol) N-Hydroxymethyl-benzamid binnen 30 Minuten auf 150°C unter guter Durchmischung erwärmt. Anschließend läßt man abkühlen, verrührt mit ca. 150 ml Wasser und saugt ab. Der Rückstand wird mit ca. 200 ml Essigester bei guter Durchmischung 5 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 93 g = 61% der Theorie. Fp: 204°.

Verbrennungsanalyse:

N ber. 8,43% gef. 8,3%

P ber. 9,32% gef. 9,4%.

Beispiel 3

Bis(aminomethyl)phosphinsäure-Hydrochlorid

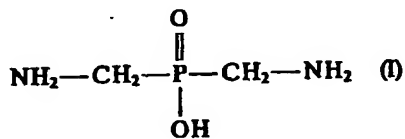
700 mg Bis(N-benzoylaminomethyl) phosphinsäure werden in 5 ml konz. Salzsäure 16 Stunden auf 120°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf 0°C filtriert man die quantitativ gebildete Benzoesäure ab, wäscht mit wenig Wasser nach und dampft das Filtrat im Vakuum ein.

Ausbeute: 320 mg = 94% der Theorie.

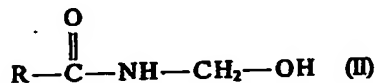
¹H-NMR-Analyse in D₂O: 3,2 ppm (d, 4H, J (P-CH₂) 9-10 Hz).

Patentansprüche

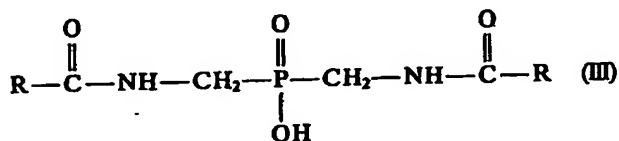
1. Verfahren zur Herstellung von Bis(aminomethyl)phosphinsäure I



oder ihrer sauren oder basischen Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man ein N-Hydroxymethyl-carbonsäureamid der allgemeinen Formel II



in der R einen unsubstituierten oder substituierten Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl- oder Arylrest darstellt, mit einer dreiwertigen Phosphorhalogenverbindung ggf. in Gegenwart eines Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumbromids oder -iodids zu Bis(aminomethyl)phosphinsäurederivaten der allgemeinen Formel III



umsetzt und diese durch hydrolytische Abspaltung der Acylreste in die Bis(aminomethyl)phosphinsäure in Form ihrer sauren oder basischen Salze überführt und ggf. die freie Säure I daraus freisetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein N-Hydroxymethyl-carbonsäureamid II mit Phosphortribromid umsetzt.

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man pro Mol Phosphorhalogenverbindung 1 bis 2 mol des Säureamids II umsetzt.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei Temperaturen von 0 bis 200°C vornimmt.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung mit Phosphortribromid bei Temperaturen von 100 bis 180°C vornimmt.